

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de médecine

Clinique médicale thérapeutique

HOPITAL DE LA CHAUX-DE-FONDS

Service de médecine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur Bernard COURVOISIER

Docteur Luc HUMAIR

Professeur associé et directeur de thèse

MALADIE DE HODGKIN

NEOPLASIES SECONDAIRES

ET COMPLICATIONS INFECTIEUSES

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Anne-Marie COSENDI - KREMSIER

de

Genève

Thèse No 3721

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1979

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Clinique médicale thérapeutique
HOPITAL DE LA CHAUX-DE-FONDS
Service de médecine

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Bernard COURVOISIER
Docteur Luc HUMAIR
Professeur associé et directeur de thèse

MALADIE DE HODGKIN

NEOPLASIES SECONDAIRES
ET COMPLICATIONS INFECTIEUSES

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Anne-Marie COSENDI - KREMSIER

de

Genève

Thèse No 3721

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

La faculté de médecine, sur le préavis du professeur Bernard Courvoisier et du docteur Luc Humair, professeur associé, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 janvier 1979

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3721



Ma reconnaissance va à tous ceux qui m'ont aidée dans ce travail :

Le professeur Bernard Courvoisier qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

Le professeur Luc Humair qui a accepté de superviser et de corriger ce travail.

Les patrons du Service d'hématologie de l'Hôtel-Dieu de Montréal, les docteurs Harry Pretty, Joseph Ayoub et le regretté Leopold Long qui ont inspiré ce travail.

Le docteur Pierre Kocher qui m'a fait bénéficier de ses judicieux conseils.

Mes remerciements vont également au docteur Marcel Cadotte pour la partie cytogénétique, au docteur André Dubois pour sa collaboration et au personnel du Laboratoire d'hématologie de l'Hôtel-Dieu de Montréal, en particulier à Madame Matthieu.

Table des matières

- I. Introduction générale
- II. Matériel et méthodes
- III. Résultats :
 - 1) Néoplasies secondaires :
 - A. leucémies : observations
résultats
 - B. Tumeurs solides : observations
résultats
 - Tableau et schémas concernant les néoplasies
 - 2) Maladies infectieuses :
 - A. introduction
 - B. résultats
 - Tableau concernant le zona
- IV. Discussion
 - 1) néoplasies
 - 2) maladies infectieuses
- V. Conclusions
- VI. Résumé
- Bibliographie

I. INTRODUCTION GENERALE

Durant les quinze dernières années, les progrès accomplis dans le traitement de la maladie de Hodgkin avec l'introduction d'une radiothérapie intensive (1) et d'une chimiothérapie combinée (2,3) ont permis une amélioration importante de la survie des patients; ce traitement n'est cependant pas sans inconvénients et on voit apparaître de nombreuses complications : d'une part des néoplasies et d'autre part des complications infectieuses.

Le but de ce travail est d'étudier dans les cas de maladie de Hodgkin traités la fréquence et l'incidence des néoplasies secondaires ainsi que des complications infectieuses. L'analyse systématique des cas laisse entrevoir les causes de ces complications : le terrain modifié par la maladie et le rôle du traitement drastique.

II. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers de 170 malades souffrant de maladie de Hodgkin. Ces malades ont été suivis à l'Hôtel-Dieu de Montréal entre janvier 1965 et juillet 1977; le diagnostic était posé sur l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie, le plus souvent ganglionnaire mais parfois hépatique ou d'un autre organe. Le premier bilan de la maladie comportait un examen clinique, un bilan hématologique et biochimique, une radiographie du thorax et fréquemment une lymphographie; la laparotomie exploratrice avec splénectomie, biopsie du foie et des ganglions abdominaux n'a été pratiquée couramment qu'à partir de 1969. Selon le stade de la maladie les patients ont été traités par radiothérapie et / ou chimiothérapie combinée.

La classification de Rye (4a), en vigueur depuis 1965, est celle utilisée le plus souvent dans ce travail; elle comprend quatre stades :

Stade I : maladie limitée à un territoire lymphatique anatomiquement défini ou deux territoires contigus d'un même côté du diaphragme.

Stade II : maladie portant sur plus de deux territoires anatomiquement définis ou sur deux territoires non contigus, mais du même côté du diaphragme.

Stade III : maladie étendue aux deux côtés du diaphragme mais limitée à l'atteinte du tissu lymphoïde : ganglions, rate, anneau de Waldeyer.

Stade IV : maladie diffuse, étendue aux viscères.

Chaque stade dans cette classification est subdivisé en A (absence de signes généraux) ou B (présence d'un des signes généraux suivants : fièvre de plus de 38° depuis au moins huit jours, sudations nocturnes, prurit généralisé).

En avril 1971, la classification d'Ann Arbor (4b), tenant mieux compte des renseignements fournis par la laparotomie exploratrice est introduite; elle ajoute des indices et des symboles aux stades I, II, III, IV, comme la lettre E s'il existe une atteinte extra-ganglionnaire contiguë à une atteinte ganglionnaire, les chiffres 1, 2, 3 ... pour définir le nombre de groupes ganglionnaires atteints et elle tient compte également de la classification anatomo-pathologique. Dès lors le prurit est exclu des signes généraux et est remplacé par une perte de poids de dix pour cent ou plus dans les six mois précédant le diagnostic.

III. RESULTATS

Les complications ont été de deux types :

1. Néoplasies secondaires
2. Maladies infectieuses

Pour la bonne compréhension du sujet, nous analyserons séparément ces complications.

1. Néoplasies secondaires

Onze autres néoplasies ont été découvertes chez 10 patients. Elles se répartissent de la manière suivante : deux leucémies aiguës et neuf tumeurs solides (tableau 1). Des neuf tumeurs solides trois ont précédé l'apparition de la maladie de Hodgkin, respectivement de 11 ans dans deux cas et de 15 ans dans le troisième; il s'agit de deux carcinomes ovariens et d'un épithélioma de la vessie. Trois ont été découvertes en même temps que la maladie de Hodgkin, il s'agit d'un épithélioma du rein, d'un carcinome spino-cellulaire de la peau et d'un carcinome épidermoïde d'origine indéterminée. Enfin trois tumeurs solides sont survenues après traitement de la maladie de Hodgkin : un mélanome et deux épithéliomas du col utérin. Les deux leucémies aiguës sont survenues après traitement de la maladie primaire.

Comme le montre le tableau 2, aucun patient de notre collectif traité uniquement par radiothérapie ou chimiothérapie n'a développé de néoplasie secondaire hématologique ou solide; les cinq néoplasies survenues après traitement de la maladie de Hodgkin se trouvent dans le groupe de patients traités par radiothérapie et chimiothérapie.

Seules les néoplasies survenues après traitement sont étudiées dans ce travail; nous décrivons puis analysons ces cinq cas.

A. Leucémies

Observation No 1 (tableau 3)

Soeur H.V. consulte en janvier 1967, à l'âge de 39 ans, pour un oedème du membre supérieur droit; l'examen clinique met en évidence des adénopathies cervicales et susclaviculaires droites. La radiographie pulmonaire montre la présence d'adénopathies médiastinales et la cavographie supérieure un blocage partiel de la veine sous-clavière à son passage entre la clavicule et la première côte. A la suite d'une biopsie ganglionnaire, le diagnostic de maladie de Hodgkin de type nodulaire sclérosant (selon la classification de Lukes et Butler) est posé. La maladie est classée II A et la patiente est traitée par radiothérapie cervico-susclaviculaire droite et médiastinale (3300 rads) de mars à mai 1967 puis reste asymptomatique pendant 3 ans.

En janvier 1970, elle présente une récurrence axillaire gauche qui est traitée par radiothérapie locale (3000 rads) et en décembre 1970 une récurrence cervicale gauche pour laquelle elle reçoit une radiothérapie cervico-susclaviculaire gauche (3300 rads).

En 1971, l'apparition de douleurs abdominales accompagnées d'une baisse de l'état général et d'une perte de 3 kilos motivent une laparotomie exploratrice avec splénectomie à la suite de laquelle la maladie est classée stade IV A. La biopsie osseuse ne révèle pas d'envahissement médullaire, la cellularité de la moelle et la répartition des éléments figurés sont normales, de même que les études cytogénétiques. La patiente est dès lors soumise à un traitement de MOPP (*) (6 cycles d'induction mensuels jusqu'en mai 1972, puis un traitement d'entretien d'un cycle de MOPP tous les deux mois).

(*) le régime de MOPP est administré de la manière suivante :

- Mustargen i.v. 6 mg/m² au jour 1 et 8 de chaque cycle
- Vincristine i.v. 2 mg au jour 1 et 8 de chaque cycle
- Procarbazide p.o. 100 mg/m²/j. du jour 1 au jour 14 de chaque cycle
- Prednisone p.o. 50 mg/j. du jour 1 au jour 14 du cycle 1 et 4

Dès le mois de juin 1973, une pancytopenie nécessite l'arrêt du MOPP et son remplacement par de la Bléomycine (15 mg i.v. deux fois par semaine). En septembre 1973, malgré l'arrêt de la chimiothérapie, la pancytopenie persiste et une réaction leucémoïde dans le sang périphérique apparaît (figure 1) : globules blancs 3000/mm³ (myéloblastes 2%, promyélocytes 1%, myélocytes 7%, métamyélocytes 2%, non segmentés 3%, segmentés 59%, éosinophiles 1%, basophiles 0%, lymphocytes 18% et monocytes 7%), 40 érythroblastes pour 100 leucocytes; hémoglobine 9 g/dl, plaquettes 56000/mm³; la moelle est à ce moment-là légèrement hypocellulaire avec une hyperplasie normoblastique représentant 67% des éléments nucléés et de nombreux normoblastes d'aspect mégaloblastique; les neutrophiles et précurseurs se chiffrent à 24% avec plusieurs éléments jeunes à noyau réticulé et légèrement monocytoïde; les myéloblastes représentent le 2%, les éosinophiles le 1% et les cellules lymphoïdes le 6% des éléments nucléés de la moelle. Les études cytogénétiques montrent dans la moelle la présence de cinq cellules aneuploïdes et de deux marqueurs chromosomiques.

- Concernant les études cytogénétiques, rappelons que le caryotype se prépare en groupant les différents chromosomes selon leur dimension et la position de leur centromère et qu'il se compose de sept groupes chromosomiques classés selon les lettres alphabétiques de A à G. Une constitution chromosomique normale, ou euploïde comprend quarante-six chromosomes. L'aneuploïde est caractérisée par un nombre de chromosomes supérieur ou inférieur à quarante-six. Est qualifié de chromosome marqueur, un chromosome dont l'aspect morphologique ou la taille ne permet pas de le classer dans l'un des sept groupes connus.

L'examen clinique et les examens paracliniques ne mettent pas en évidence de récurrence de la maladie de Hodgkin et la patiente est mise sous traitement de Prednisone 15 mg par jour et Fluoxymesterone 15 mg par jour, sans amélioration des paramètres hématologiques cependant et les besoins

transfusionnels deviennent importants.

En novembre 1973, un zona généralisé vient compliquer l'évolution. Le tableau hématologique est superposable à celui du mois de septembre mais l'examen du caryotype révèle cette fois-ci une aneuploïde dans 100% des cellules le nombre des chromosomes variant entre 37 et 78. Il y a un clone majoritaire à 49 chromosomes dans dix-sept mitoses sur les cinquante étudiées :

Nombre de chromosomes	37	40	41	42	43	44	46	47	48	49	50	70	78
Nombre de mitoses étudiées	1	2	3	5	7	4	1	3	4	17	1	1	1

On note la présence d'un marqueur chromosomique submétacentrique plus grand qu'un chromosome du groupe A dans vingt-cinq cellules; dans seize cellules, en plus du grand marqueur submétacentrique, il y a un grand marqueur acrocentrique plus grand qu'un chromosome du groupe B. Une cellule contient même trois marqueurs. 84% des cellules contiennent donc un, deux ou trois marqueurs (figure 4), ce qui est en accord avec l'existence d'un processus néoplasique.

En février 1974, un frottis sanguin (figure 2 et 3) permet de confirmer le diagnostic de leucémie aiguë suspecté depuis plusieurs mois avec sur 2900 globules blancs 33% de cellules blastiques, peroxydase positives et PAS négatives, 1% de myélocytes, 11% de neutrophiles non segmentés, 39% de segmentés à majorité présentant l'anomalie de type pseudo Pelger-Huet, 1% d'éosinophiles 1% de basophiles, 8% de lymphocytes, 1% de monocytes; il y a en outre 190% d'érythroblastes, la plupart d'aspect mégaloblastique; l'hémoglobine est à ce moment de 8 g/dl et les plaquettes à 6000/mm³.

La patiente décède en mars 1974; à l'autopsie, on trouve une infiltration leucémique diffuse de tous les organes, en particulier de la moelle, des poumons, du foie et du myocarde et il n'y a pas d'évidence de la maladie de Hodgkin.

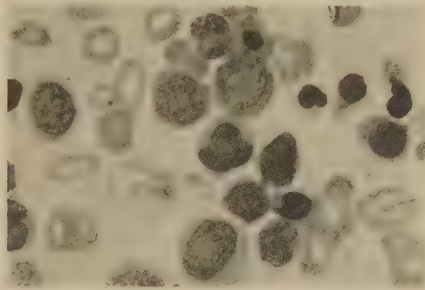


Figure 1 : frottis sanguin : réaction leucémoïde

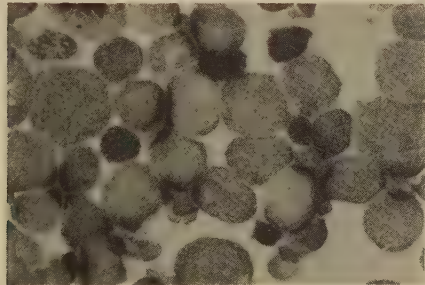


Figure 2 : frottis sanguin : leucémie aiguë

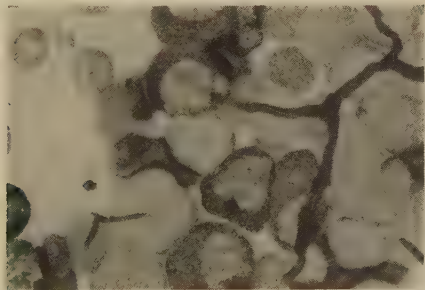


Figure 3 : frottis sanguin, réaction positive à la peroxydase

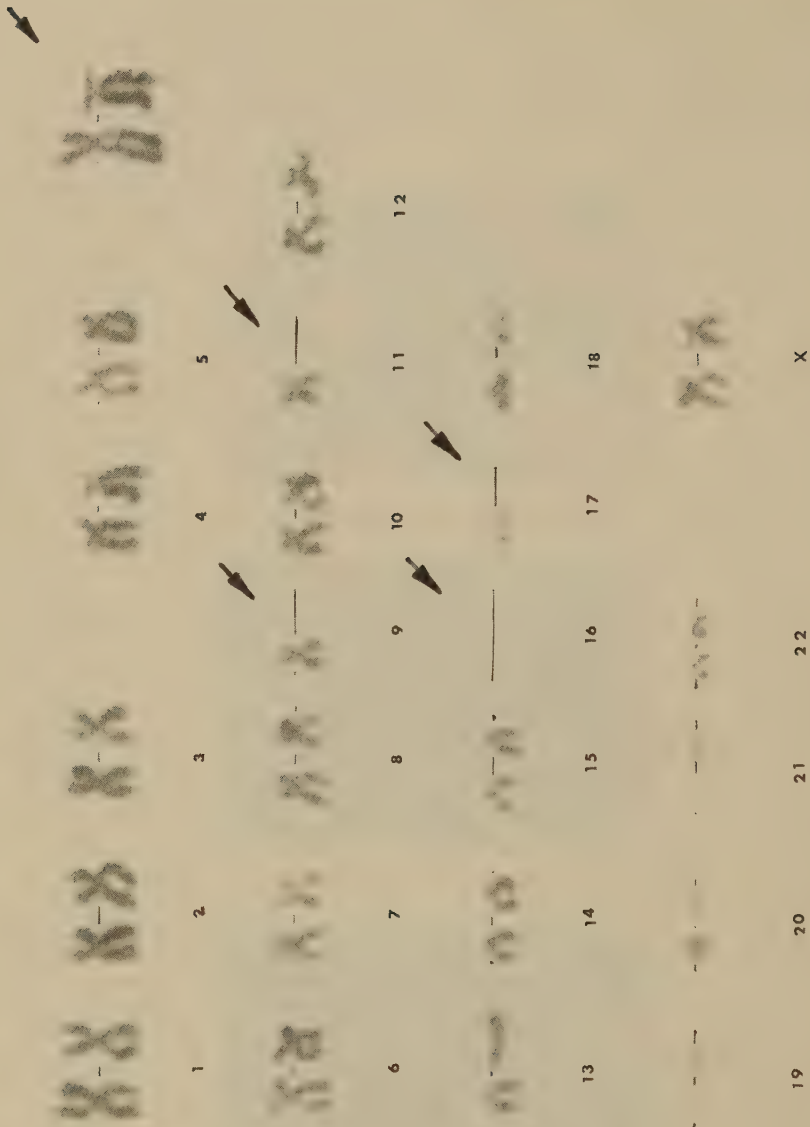


Figure 4 a : 43 x x (2 C- 3E- 2 marqueurs)

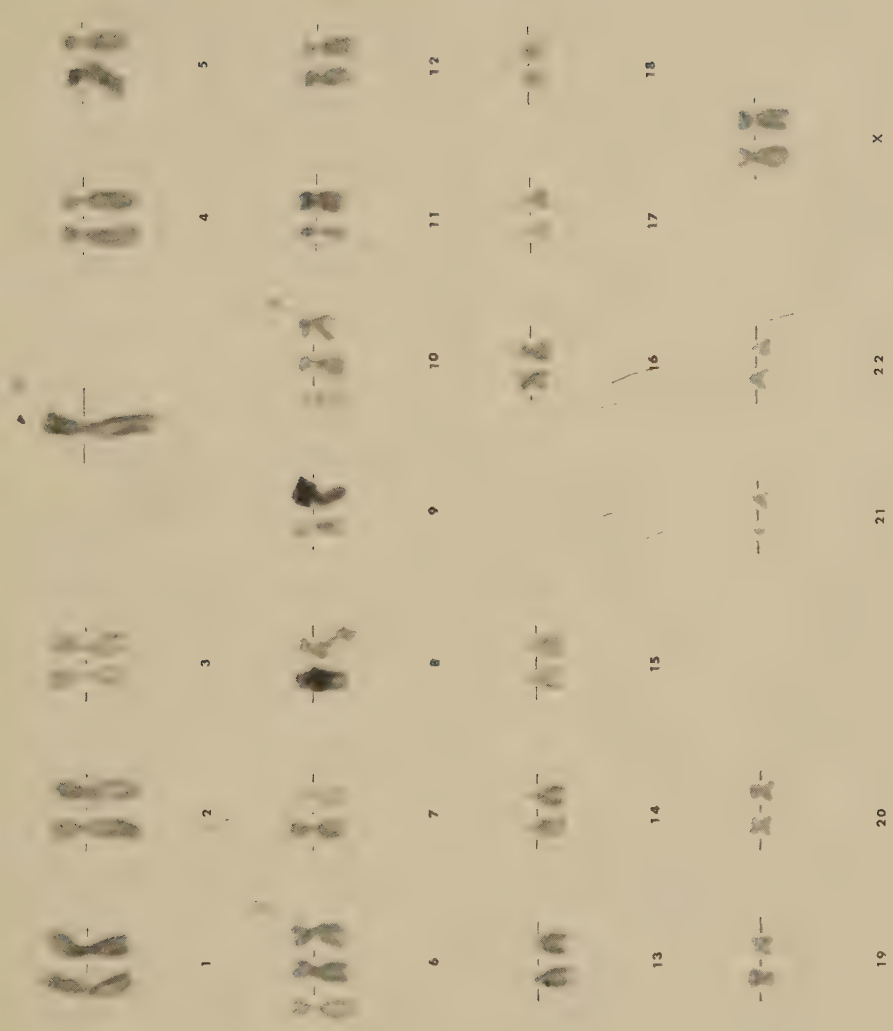


Figure 4 b : 49 x x (2 C⁺ 1 marqueur)

Observation No 2 (tableau 4)

Monsieur H.E. consulte en janvier 1969, à l'âge de 49 ans, pour une lésion ulcérée de la main gauche évoluant depuis 3 ans qui se révèle être un épithélioma spino-cellulaire. Lors de l'examen physique, on découvre des adénopathies axillaires, cervicales et susclaviculaires gauches : l'examen histologique de l'un de ces ganglions permet de poser le diagnostic de maladie de Hodgkin de type déplétion lymphocytaire. La lymphographie montre une atteinte des ganglions paraaortiques et iliaques et la maladie est classée stade III A. Le patient reçoit alors une injection de moutarde d'azote (40 mg i.v.) suivie d'un traitement de Chlorambucil (6 mg par jour) de février 1969 à décembre 1970 de façon continue puis un mois sur deux jusqu'en mai 1971. A ce moment, des douleurs abdominales apparaissent, l'état général du patient se détériore et à l'examen clinique on trouve une masse abdominale suggestive d'une récurrence hodgkinienne, raison pour laquelle le patient reçoit une radiothérapie abdominale en Y inversé de mai à juin 1971 (3600 rads) avec bonne réponse subjective et objective. Ce traitement est complété par une radiothérapie susdiaphragmatique en mantelet en août 1971 qui doit cependant être interrompue à cause d'une pancytopenie après 2700 rads cervical, 2300 axillaire et 1800 rads médiastinal. Le patient est suivi régulièrement au cours de l'année 1971 et 1972, la pancytopenie persiste malgré un traitement de Prednisone et de Fluoxymestérone; en mars 1973, le frottis sanguin montre pour la première fois une réaction leucémoïde : globules blancs à 2600 (myélocytes 5%, métamyélocytes 5%, neutrophiles bon segmentés 2%, segmentés 31%, éosinophiles 5%, basophiles 0%, lymphocytes 36%, monocytes 16%; deux érythroblastes pour 100 leucocytes); l'hémoglobine est à 7 g/dl et les plaquettes à 63000/mm³. La biopsie de la moelle montre une augmentation des cellules blastiques qui n'apparaît pas sur l'aspiration où l'on ne trouve qu'une hyperplasie normoblastique sans altérations morphologiques. En septembre de la même année, le patient se plaint à nouveau de douleurs abdominales et

l'on trouve une récurrence hodgkinienne au niveau inguinal et axillaire ainsi que dans le rétropéritoine; un traitement de MOPP est institué mais doit être arrêté après un cycle à cause de la pancytopénie et est remplacé par la Bléomycine (30 mg i.v. deux fois par semaine) qui sera poursuivi jusqu'en janvier 1974 (dose totale 515 mg). Dès l'automne 1973, les besoins transfusionnels deviennent très importants (5 à 6 concentrés érythrocytaires par mois) pour maintenir l'hémoglobine autour de 8 g/dl sans évidence de spoliation. En janvier 1974, le diagnostic de leucémie aiguë est posé sur le frottis sanguin où l'on trouve 45% de cellules blastiques; la moelle à ce moment est envahie à 85% par des cellules blastiques donnant une réaction négative à la peroxydase et au noir de Soudan, positive au PAS.

Le patient décède en septembre 1974, d'une pneumonie; à l'autopsie, à part une infiltration leucémique de la moelle osseuse et une pneumonie bactérienne, on trouve une extension massive de la maladie de Hodgkin.

Résultats

Ces deux patients représentent le 1,2% de notre collectif et le 3,3% des patients traités par radiothérapie et chimiothérapie. La première patiente a reçu une radiothérapie susdiaphragmatique équivalant à un mantelet suivie d'une chimiothérapie combinée de type MOPP pendant près de 2 ans; le second patient a d'abord reçu une monochimiothérapie au Chlorambucil pendant environ deux ans, puis une radiothérapie lymphatique totale. Les deux patients ont présenté une récurrence de leur maladie de Hodgkin entre les deux phases thérapeutiques.

La leucémie s'est développée respectivement 7 et 5 ans après le diagnostic de la maladie de Hodgkin; elle était de type myéloblastique dans le premier cas et de type lymphoblastique dans le second.

Un tableau préleucémique a précédé le diagnostic de leucémie aiguë de cinq mois dans la première observation et de dix mois dans la seconde; il comportait une pancytopénie avec réaction leucémoïde caractérisée par des éléments jeunes de la lignée myéloïde et de nombreux érythroblastes dans le sang périphérique et des altérations mégaloblastiques de la moelle osseuse.

Des anomalies cytogénétiques ont été décelées dans le premier cas, alors que chez notre second patient ces études n'ont pu être faites.

Notre première patiente est décédée un mois après le diagnostic de leucémie et était en rémission complète de sa maladie de Hodgkin; le second patient est décédé huit mois après le diagnostic de leucémie et présentait une récurrence hodgkinienne.

B. Tumeurs solides

Observation No 1 (tableau 5)

Madame S.M. consulte en mars 1967, à l'âge de 27 ans, pour des adénopathies cervicales gauches; le diagnostic de maladie de Hodgkin est posé et la maladie est classée stade II B, nous n'avons pas de précision histologique. Une radiothérapie cervico-susclaviculaire gauche (3500 rads) est donnée au printemps 1967 et la patiente commence un traitement au Chlorambucil (6 mg par jour) lequel va se poursuivre jusqu'en juillet 1971. En décembre 1968, l'apparition de ganglions susclaviculaires et cervicaux droits motive une radiothérapie à ces deux niveaux (4000 rads).

En 1971, la patiente est hospitalisée pour réévaluation, on procède à une laparotomie avec splénectomie et on ne trouve aucune évidence de maladie de Hodgkin; la radiothérapie est complétée cependant par une irradiation

axillaire bilatérale et médiastinale ainsi que sous-diaphragmatique en Y inversé (3500 rads) qui se termine en octobre 1971.

En juillet 1972, à l'occasion d'un dépistage de routine, les précédents n'ayant révélé aucune anomalie, on découvre un épithélioma in situ du col utérin pour lequel une hystérectomie est pratiquée avec confirmation histologique du diagnostic.

La patiente continue à être suivie régulièrement et ne présente aucun signe de récurrence ni de sa maladie de Hodgkin, ni de son néo du col.

Observation No 2 (tableau 5)

Monsieur R.O. consulte en juin 1969, à l'âge de 50 ans, pour des adénopathies cervicales droites. A l'examen histologique, le diagnostic de maladie de Hodgkin de type mixte est posé; la lymphographie montre une atteinte de plusieurs ganglions paraaortiques et la maladie est classée stade III A. Après une injection de moutarde d'azote (35 mg i.v.), le patient reçoit une radiothérapie totale nodale (3500 rads) qui se termine en décembre 1969. Par la suite, une injection mensuelle de Vinblastine (10 mg i.v.) sera donnée jusqu'en novembre 1975.

En janvier 1972, deux petites tumeurs cutanées brunâtres, présentes depuis longtemps sur l'omoplate gauche du patient se mettent à saigner et à changer légèrement d'aspect; la biopsie d'une des lésions montre qu'il s'agit d'un mélanome malin et l'on excise largement ces lésions.

En août 1976, sur une radiographie pulmonaire de contrôle, une masse du sommet droit est découverte; son examen histologique montre qu'il s'agit d'une tumeur indifférenciée mais ne permet pas de trancher entre un épithélioma et un

lymphome. En janvier 1977 l'infiltrat pulmonaire a nettement progressé et un épanchement pleural est apparu; dès ce moment, misant sur une récurrence hodgkinienne, le patient reçoit un traitement de MOPP qui doit être interrompu après quatre cycles en juin 1977, à cause d'une pancytopenie. Un traitement de remplacement est institué consistant en Bléomycine (15 mg i.v.) deux fois par semaine et Prednisone (40 mg p.o.) par jour. L'état du patient s'aggrave rapidement et il décède en juillet 1977.

A l'autopsie, on ne retrouve aucune évidence de la maladie de Hodgkin mais des métastases diffuses d'un mélanome malin (pulmonaires massives, péricardiques, hépatiques, surrénales et dans le tube digestif).

Observation No 3 (tableau 5)

Madame B.N. consulte en août 1971, à l'âge de 34 ans, pour une asthénie importante, une perte d'environ 5 kilos et des douleurs lombaires présentes depuis six mois. L'examen clinique révèle la présence de plusieurs adénopathies axillaires et susclaviculaires droites; l'examen histologique permet de poser le diagnostic de maladie de Hodgkin de type nodulaire sclérosant. A la suite d'une laparotomie avec splénectomie, de multiples biopsies ganglionnaires et hépatiques, la maladie est classée stade III A et la patiente est traitée par une radiothérapie totale nodale (4000 rads) qui se termine en décembre 1971.

En mai 1972, la patiente devient légèrement dyspnéique et la radiographie pulmonaire montre la présence d'adénopathies médiastinales et d'un début d'infiltration pulmonaire, raison pour laquelle un traitement de MOPP est institué. Après six cycles d'induction, dès janvier 1973, on passe à un régime d'entretien consistant en un cycle de MOPP chaque deux mois alternant avec une injection de Vinblastine (10 mg i.v.) chaque deux mois, puis, le MOPP est administré à

intervalle de quatre puis de six mois jusqu'en novembre 1976 où à la suite d'une réévaluation entièrement négative tout traitement peut être arrêté.

En mai 1976, lors d'un dépistage gynécologique, systématique, les examens antérieurement pratiqués étant normaux, un épithélioma in situ du col utérin est diagnostiqué et une hystérectomie est pratiquée; l'examen histologique de la pièce opératoire confirme le diagnostic.

La patiente continue à bien se porter et ne présente aucun signe de récurrence tant de sa maladie de Hodgkin que de sa
 • tumeur gynécologique.

Résultats

Ces trois patients représentent le 1,8% de notre collectif et le 5% des patients traités par radiothérapie plus chimiothérapie; ces secondes néoplasies sont apparues chez des patients ayant subi une radiothérapie lymphatique totale précédée ou suivie d'une chimiothérapie (monochimiothérapie dans deux cas, chimiothérapie de type MOPP dans un cas). Dans un cas, la seconde tumeur a provoqué le décès du malade qui était alors indemne de lésion hodgkinienne; les deux autres patientes sont toujours en vie et apparemment guéries de leurs deux affections respectivement cinq ans et un an après la survenue de la seconde néoplasie.

Tableau 1

Secondes néoplasies chez 170 patients souffrant d'une maladie de Hodgkin :

Découverte de la seconde néoplasie :	Tumeur solide	Leucémie aiguë
Avant le diagnostic de la maladie de Hodgkin	3	0
Simultanément au diagnostic de la maladie de Hodgkin	3	0
Après le traitement de la maladie de Hodgkin	3	2

Tableau 2

Secondes néoplasies et traitement reçu :

Traitement :	Nombre de patients	Tumeur solide	Leucémie
Radiothérapie	82	0	0
Chimiothérapie	27	0	0
Radiothérapie et chimiothérapie	60	3	2
Aucun	1	0	0

Tableau 5

Tumeurs solides survenues après le traitement de la maladie de Hodgkin

Femme de 27 ans, maladie de Hodgkin, stade II B

CLINIQUE	TRAITEMENT
Mars 1967 : - adénopathies cervicales G.	radiothérapie cervico-susclaviculaire gauche (mars 67) chimiothérapie Chlorambucil (mars 67 à juillet 71)
Décembre 1968 : - adénopathies susclaviculaires et cervicales droites	radiothérapie cervico-susclaviculaire droite (décembre 68) radiothérapie axillaire bilatérale, médiastinale et en Y inversé (septembre 71 à octobre 71)
Juillet 1972 : - EPITHELIOMA DU COL UTERIN	hystérectomie
<u>Délai</u> maladie de Hodgkin / seconde tumeur 64 mois	
<u>Survie</u> après le diagnostic de la seconde tumeur 60 mois **	

Homme de 50 ans, maladie de Hodgkin, stade III A

Juin 1969 : - adénopathies cervicales D. et paraaortiques	chimiothérapie Moutarde d'azote 35 mg (juin 69) Vinblastine 10 mg/mois (décembre 69 à novembre 75) Radiothérapie totale nodale (juillet 69 à décembre 69)
Janvier 1972 : - MELANOME	excision large des lésions cutanées
Janvier 1977 : - infiltrat pulmonaire	chimiothérapie MOPP 4 cycles (janvier 77 à juin 77)
Juin 1977 : - pancytopenie	chimiothérapie Bléomycine
Juillet 1977 : décès	
<u>Autopsie</u> : métastases diffuses d'un mélanome malin	
<u>Délai</u> maladie de Hodgkin / seconde tumeur 31 mois	
<u>Survie</u> après le diagnostic de la seconde tumeur 66 mois	

Femme de 34 ans, maladie de Hodgkin, stade III A

CLINIQUE	TRAITEMENT
Août 1971 : - adénopathies axillaires et susclaviculaires droites et paraaortiques	radiothérapie totale nodale (septembre 71 à décembre 71)
Mai 1972 : - infiltrat pulmonaire	chimiothérapie MOPP (mai 72 à novembre 76)
Mai 1976 : - EPITHELIOMA DU COL UTERIN	hystérectomie
<u>Délai</u> maladie de Hodgkin / seconde tumeur 57 mois <u>Survie</u> après le diagnostic de la seconde tumeur 14 mois **	

** patiente actuellement vivante

2. Maladies infectieuses

A. Introduction

Parmi les maladies infectieuses rencontrées, le zona est la plus fréquente; elle seule sera étudiée dans ce travail. Cette maladie éruptive est causée par le virus de la varicelle chez un individu immunisé par contact préalable. Le problème épidémiologique attaché à cette infection dépasse le cadre de ce travail et est étudié en détail ailleurs (5; 6).

L'incidence du zona est nettement plus élevée dans les lymphomes et particulièrement dans la maladie de Hodgkin que dans la population générale (7). Cette association déjà reconnue en 1924 par Pancoast (8) est rapportée ces dernières années avec une fréquence de 15% environ (9; 10). L'incidence des manifestations zostériennes dans la population générale est de 0,5%.

Sera qualifiée de zona localisé une éruption vésiculaire limitée à un dermatome, de zona généralisé d'emblée une éruption sans dermatome spécifique et de zona secondairement généralisé une dissémination progressive des lésions vésiculaires à partir d'un dermatome.

B. Résultats

Dans notre collectif de 170 patients, nous avons trouvé 19 patients (11%) ayant présenté 22 épisodes de zona. Deux patients ont souffert d'épisodes répétés, l'un à deux reprises et l'autre à trois reprises, d'éruption zostérienne.

L'âge moyen de ces patients est de 37,6 ans, ce qui n'est pas sensiblement différent de l'âge moyen du collectif total. Quinze des 19 patients avaient moins de 50 ans, dont douze moins de 40 ans lors de l'apparition du zona et trois des cinq zonas généralisés sont survenus chez des patients de moins de 40 ans, ce qui est exceptionnel dans ce groupe d'âge pour une population normale.

La relation entre l'épisode infectieux et le stade clinique de la maladie de Hodgkin se trouve résumée dans les deux volets du tableau 6; on relève que la majorité des épisodes sont survenus à des stades avancés de la maladie (III et IV) : 18/22 soit 82%. Les infections généralisées, soit d'emblée soit après une atteinte localisée, constitue le 23% de notre série (tableau 7).

Du point de vue histologique, nous ne pouvons mettre en évidence de prédominance d'un des quatre types de la maladie de Hodgkin dans notre série.

L'incidence du zona, aussi bien localisé que généralisé, n'est pas plus élevée chez les patients splénectomisés que chez les non splénectomisés (tableau 8); il faut noter que les splénectomies ont été pratiquées systématiquement dans notre série seulement à partir de 1971 dans les stades I, II et III.

Le type de traitement reçu avant l'apparition de l'infection virale est résumé dans le tableau 9; on remarque que quinze patients (79%) ont reçu de la radiothérapie associée ou non à la chimiothérapie et que quatre seulement (21%) n'ont reçu que de la chimiothérapie (2 monochimiothérapies au Chlorambucil et 2 polychimiothérapies type MOPP).

Pour ce qui est de la relation temporelle entre le Hodgkin et le zona, on peut diviser nos 19 patients en quatres groupes :

- le premier groupe rassemble huit patients, quatre dont la maladie de Hodgkin n'a jamais pu être contrôlée et quatre autres qui étaient en récurrence lors de l'apparition du zona; tous sont décédés de leur maladie de base, quelques mois après la survenue de l'infection virale alors que sur les quarante-trois récurrences sans zona de notre collectif, seulement vingt-trois sont décédés, (taux de décès de 53%).
- Le deuxième groupe se compose de cinq patients en rémission suite à une radiothérapie, chez qui le zona est apparu moins de treize mois après le diagnostic de la maladie de Hodgkin;

ils sont tous vivants de un à neuf ans après l'épisode infectieux.

- Dans le troisième groupe, on trouve deux patients dont le zona a précédé le diagnostic de récurrence hodgkinienne de quelques mois.
- Le quatrième groupe réunit quatre patients chez qui on ne trouve pas de relation entre l'activité hodgkinienne et le zona.

Bien que le zona augmente la morbidité de la maladie de Hodgkin, il n'a donné lieu à aucune complication sérieuse (pneumonie ou encéphalite) et n'a pu être impliqué comme facteur causal du décès chez aucun de nos patients; en effet, sur les onze patients décédés, dix présentaient à l'autopsie des signes d'activité de leur maladie de Hodgkin et la onzième est décédée d'une leucémie aiguë.

Tableau 6

Stades cliniques et épisodes de zona :

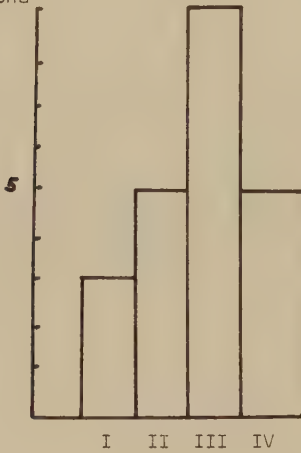
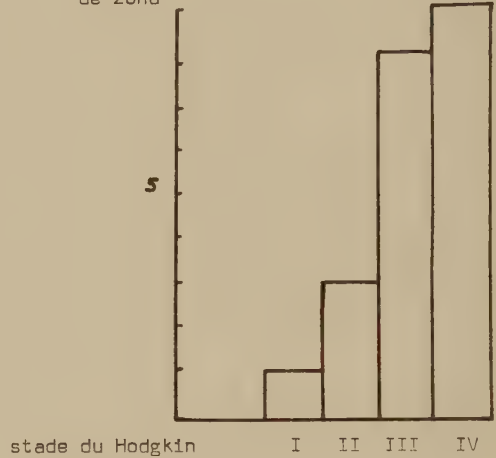
a) au moment du diagnostic de
la maladie de HodgkinNbre de cas
de zonab) au moment de l'apparition
du zonaNbre de cas
de zona

Tableau 7

Modes de présentation des épisodes de zona

ZONA :	Stade du Hodgkin			
	I	II	III	IV
LOCALISE	0	3	7	7
GENERALISE	0	0	0	3
LOCALISE puis GENERALISE	1	0	1	0

Tableau 8

Splénectomie et zona :

	nombre total	nombre de zona	% *
Splénectomie	63	7	11.1
Ø Splénectomie	107	12	11.2

* pourcentage respectif de chaque groupe

Tableau 9

Traitement reçu avant le zona :

Traitement	nombre de zona	nombre total	%
Radiothérapie	11	82	13.4
Radiothérapie et chimiothérapie	4	60	8.0
Chimiothérapie	4	27	18.5
Aucun	0	1	

IV. DISCUSSION

1. Secondes néoplasies

L'incidence des leucémies aiguës dans notre collectif (1,2%) est nettement supérieure à celle attendue dans la population (3 pour 100'000 d'après le National Cancer Institute) et proche de celle citée par Cadman dans une étude où il analyse 105 cas de leucémies aiguës non lymphoblastiques (LANL) survenant après traitement pour maladie de Hodgkin rapportés dans la littérature jusqu'en mars 1976 (11).

Cet auteur relève que les leucémies aiguës non lymphoblastiques, englobant les leucémies myéloblastiques, myélomonocytaires, monocytaires aiguës et les érythroleucémies, sont 25 fois plus fréquentes que les autres types de leucémies comme les myéloïdes chroniques, les lymphoblastiques et les leucémies à cellules de Reed Sternberg également rapportées après le traitement d'une maladie de Hodgkin. Nos deux cas se trouvent être l'un une leucémie myéloblastique et l'autre une leucémie lymphoblastique. Il est à noter que ni l'un ni l'autre de nos deux patients n'a été exposé à des agents leucémogènes, tels le benzène ou le phosphore radioactif par exemple, ni à des agents pouvant induire une anémie aplastique tel le chloramphénicol; ils n'ont à aucun moment présenté de myélofibrose sur les biopsies médullaires examinées.

L'intervalle entre le diagnostic de la maladie de Hodgkin et le développement de la leucémie aiguë (18) correspond à celui habituellement rencontré dans la série de Cadman et le tableau de préleucémie que nous avons retrouvé chez nos deux patients, concorde avec les anomalies hématologiques que cet auteur trouve chez environ 50% des patients de sa série.

Des anomalies chromosomiques ont été trouvées chez notre première patiente au moment où elle présentait la pancytopenie avec réaction leucémoïde; de telles anomalies sont rapportées dans 94% des cas de Cadman. Rowley (12) qui a pratiqué des analyses chromosomiques des cellules myéloïdes chez 10 patients ayant développé une leucémie aiguë non lymphoblastique après traitement

pour lymphome malin, dont sept maladies de Hodgkin, a trouvé un caryotype anormal chez tous les patients; la majorité présentait une lignée cellulaire hypodiploïde mais l'un d'eux avait un clone hyperdiploïde comme notre patiente : un chromosome marqueur était en outre fréquemment mis en évidence comme ce fut le cas chez notre patiente. On peut donc conclure que tout patient présentant un risque de leucémie aiguë, tel celui traité par radiothérapie et / ou chimiothérapie, qui développe une pancytopénie avec anomalies morphologiques des différentes lignées cellulaires devrait avoir une analyse cytogénétique de la moelle; la présence d'anomalies du caryotype serait alors une évidence de préleucémie.

A noter encore que cette leucémie survenant après le traitement de la maladie de Hodgkin est réputée rebelle au traitement habituel avec seulement 6,5% des patients entrant en rémission et une moyenne de survie de 1 mois après le diagnostic (11); nos deux patients n'ont pas été traités pour leur leucémie et sont décédés un et huit mois après que le diagnostic de leucémie ait pu être posé.

Concernant les tumeurs solides nous en trouvons autant avant et simultanément au diagnostic de la maladie de Hodgkin qu'après le traitement de celle-ci et deux des trois tumeurs solides survenues après traitement sont des carcinomes in situ du col utérin dans l'épidémiologie desquels de multiples facteurs sociaux, économiques et culturels devraient être considérés, facteurs que nous ignorons chez nos deux patientes.

Arseneau (13, 14) pense que l'incidence des tumeurs solides est significativement accrue après traitement de la maladie de Hodgkin et ceci surtout après radiothérapie et chimiothérapie intensives, alors que l'expérience de Rosenberg (15) ne semble pas confirmer cette observation. Les collectifs de patients sont cependant bien différents puisque ceux d'Arseneau ont présenté une récurrence de leur maladie de Hodgkin entre les deux modalités de traitement, alors que ceux de Rosenberg ont été

traités d'emblée par ces deux modalités thérapeutiques.

- Y a-t-il une relation entre le traitement et les secondes néoplasies ?

L'effet carcinogène des radiations ionisantes est un phénomène bien connu chez l'homme; il a été étudié entre autre chez des enfants traités par radiothérapie pour une hyperplasie du thymus (16), chez des adultes irradiés pour une spondylarthrite ankylosante (17) et chez les survivants de Hiroshima et Nagasaki (19, 20). Parmi les 15'544 patients irradiés pour spondylarthrite ankylosante, Court Brown et Doll (17) ont trouvé un excès de mortalité par leucémie, habituellement de type myéloblastique, avec une incidence de 4 pour 1000 patients irradiés sur une moyenne de follow-up de treize ans (cent fois plus élevée que dans la population générale); la mortalité atteint un maximum de trois à cinq ans après l'irradiation puis diminue. Chez les survivants de Hiroshima et Nagasaki, l'incidence de leucémie augmente douze à dix-huit mois après l'explosion, avec un pic à sept ans mais reste encore élevée après quatorze ans.

Court Brown décrit une relation linéaire entre la dose de radiation à la colonne vertébrale et l'incidence de leucémie chez ses patients et Kaplan avait démontré chez la souris une relation inverse entre la dose de radiation et l'intervalle entre l'exposition et le développement de la leucémie.

Les constatations suivantes tentent de trouver une explication à ce phénomène (11) :

- 1.- dommages chromosomiques documentés chez les patients irradiés pour spondylarthrite ankylosante (21)
- 2.- libération d'un agent leucémogène transmissible chez la souris (22)
- 3.- fréquente lymphopénie après irradiation touchant surtout les lymphocytes T (23) et diminution de la réponse des

lymphocytes à la phytohémagglutinine témoignant d'une altération du système immunologique.

L'effet carcinogène des agents antinéoplasiques a été également bien décrit (24); parmi ces agents, les alkylants occupent la première place. Leur effet leucémogène est de plus en plus fréquemment rapporté après traitement de différentes néoplasies, entre autre, les cancers de l'ovaire (25) et du sein (26), le myélome multiple (27), l'arthrite rhumatoïde (29) et la granulomatose de Wegener (30) où ces agents sont employés comme immunosuppresseurs.

Les alkylants sont d'une part radiomimétiques, d'autre part immunosuppresseurs:

- Ils sont capables, en se liant au DNA de provoquer une instabilité de la molécule et des cassures chromosomiques.

Une atteinte génétique des cellules souches hématopoïétiques pourraient être le point de départ d'une prolifération leucémique comme cela a été postulé pour l'action leucémogène du benzène et dans les rares cas signalés après aplasie médullaire au chloramphénicol.

- Quant à l'effet immunosuppresseur, il peut jouer un rôle dans la prolifération non contrôlée d'un clone malin comme on le verra plus loin.

Reimer et collaborateurs (25) ont revu 5'455 cas de cancers de l'ovaire traités par des agents alkylants et ont estimé le risque de leucémie aiguë à 5 à 10% chez les patients survivants dix ans après le traitement; ce risque est augmenté de 36 fois pour le groupe et de 171,4 fois pour les malades survivant au moins deux ans. La période de latence généralement admise entre le début du traitement et le développement d'une seconde néoplasie est de 4 ans (24; 25).

Le Procarbazine qui fait également partie du protocole MOPP est fortement immunosuppresseur chez l'homme, carcinogène chez le rat et la souris (31) et leucémogène chez les primates (32).

Les anomalies du système immunologique chez les hodgkiniens avancés avec dépression des cellules T (33; 34; 35) peuvent contribuer à l'éclosion puis à la prolifération d'une seconde néoplasie. Comme on l'a vu précédemment la radiothérapie (23) et la chimiothérapie (36) contribuent à déprimer l'immunité cellulaire. L'incidence plus élevée de tumeurs malignes chez les immunodéficients congénitaux (37) et chez les transplantés rénaux (38) sous immunosuppression prolongée corrobore le fait qu'une immunosurveillance normale est nécessaire à la défense de l'organisme contre le cancer. Cependant, chez les immunodéficients c'est plutôt l'incidence des lymphomes et des leucémies lymphoblastiques qui paraît augmentée bien que quelques cas de leucémie myéloblastique aient également été rapportés.

2. Maladies infectieuses

Normalement l'immunité envers le virus de la varicelle et du zona persiste toute la vie après une infection qui en général survient dans l'enfance. Cette immunité semble perdue chez les hodgkiniens qui présentent un zona et ce phénomène peut s'expliquer par l'altération de l'immunité cellulaire rencontrée chez ces malades (33;34); cette altération est surtout marquée dans les stades avancés où, en plus d'une anergie cutanée une diminution des lymphocytes T a été parfois démontrée (34). La prépondérance des stades III et IV dans notre série comme dans d'autres rapportées (9; 10; 41) trouve ainsi son explication; la survenue de plusieurs épisodes d'infection zostérienne chez certains patients constitue une preuve supplémentaire de cette résistance diminuée.

Le taux d'infections généralisées dans notre série, comme dans celle de Sokal (41) est remarquable, compte tenu du fait que cette généralisation n'est que très rare dans la population et limitée aux individus ayant dépassé la cinquantaine; dans notre série plusieurs patients étaient âgés de moins de 40 ans.

La splénectomie n'influence pas, dans notre série, l'apparition d'un zona ce qui va à l'encontre des résultats de Monfardini (9) mais corrobore ceux de Donaldson (42).

Si 78% des patients ayant présenté un zona ont reçu de la radiothérapie, c'est également le mode de traitement le plus fréquemment appliqué dans notre collectif (83%); son rôle ne peut donc être apprécié; l'association de la chimiothérapie ne semble pas en augmenter l'incidence.

Le zona est-il un facteur pronostic ?

Lorsqu'il survient dans les premiers mois après le diagnostic de la maladie de Hodgkin (43) qui peut être contrôlée par la radiothérapie, son pronostic est excellent. Par contre, lorsqu'il accompagne une maladie active (Hodgkin jamais contrôlé ou en récurrence), il nous semble pouvoir témoigner d'un stade préterminal.

L'infection zostérienne ne précède la survenue d'une récurrence hodgkinienne que chez 2% de nos patients, ce qui ne nous permet pas de le considérer comme un bon signe prémonitoire de récurrence.

Nous avons l'impression que chez des malades en récurrence ou ceux chez qui la maladie n'a jamais pu être contrôlée, l'apparition d'un zona témoigne d'un stade préterminal. Par contre, chez les patients dont l'induction thérapeutique est récente, le zona reflète l'activité hodgkinienne antérieure et ne préjuge pas du pronostic. Dans de rares cas l'apparition du zona peut être le signe précoce d'une récurrence hodgkinienne occulte. Dans quelques cas enfin, aucune corrélation ne peut être établie entre l'infection zostérienne et l'activité de la maladie de Hodgkin

V. CONCLUSIONS

L'incidence nettement accrue des leucémies chez les hodgkiniens depuis l'introduction de modalités thérapeutiques agressives pourrait être expliquée par un synergisme des agents leucémogènes tels la radiothérapie et les alkylants. La plupart des patients souffrant d'une maladie de Hodgkin ces deux à trois dernières décennies ont reçu de la radiothérapie à un moment donné de leur maladie; il n'est donc pas possible de comparer l'incidence des leucémies chez des patients exposés et non exposés à des radiations. En outre l'incidence précise de la survenue d'une leucémie aiguë après traitement d'une maladie de Hodgkin est incertaine puisque le nombre total de patients à risque est inconnu. De très nombreux patients ont reçu de la radiothérapie et de la chimiothérapie intensives surtout ces dix dernières années et cependant l'incidence des leucémies demeure faible. Le traitement contribue sans aucun doute au développement de la leucémie dans la maladie de Hodgkin (13; 39; 40) et nos deux cas corroborent cette constatation; mais ce risque faible est certainement justifié face au bénéfice thérapeutique apporté ces dernières années par un traitement agressif.

Quant aux tumeurs solides apparues après traitement de la maladie de Hodgkin, les avis sont partagés dans la littérature (13; 15). Notre petite série ne permet pas de conclure que les patients traités présentent un risque plus élevé de développer une néoplasie secondaire; des études prospectives de séries plus importantes seront nécessaires pour déterminer ce risque de façon plus précise.

Une dépression immunitaire, surtout de type cellulaire, probablement secondaire à la maladie de base pourrait être responsable de l'apparition d'un zona chez des patients souffrant d'une maladie de Hodgkin. Ni la chimiothérapie, ni la radiothérapie ne semblent influencer son incidence et la splénectomie ne semble pas non plus être un facteur prédisposant.

VI. RESUME

Ce travail évalue l'incidence des néoplasies secondaires et des complications infectieuses chez des patients traités pour maladie de Hodgkin. Il s'agit d'une étude rétrospective de 170 patients suivis à l'Hôtel-Dieu de Montréal, entre janvier 1965 et juillet 1977.

- Trois tumeurs solides et deux leucémies aiguës ont été découvertes; les observations cliniques de ces cas sont rapportées et le rôle du traitement (radiothérapie et / ou agents antinéoplasiques) est discuté.
- Le zona s'est révélé être la complication infectieuse la plus fréquemment rencontrée; le rôle de la dépression immunitaire due à la maladie de base est discuté, de même que le facteur pronostique représenté par le zona.

SUMMARY

Intending to evaluate the incidence of second malignant neoplasms and of infectious complications a retrospective study of 170 patients suffering from Hodgkin's disease was made at Hôtel-Dieu de Montréal.

- Three cases of solid malignancy and two cases of acute leukemia were found; their clinical data are reported and their relationship with the treatment (radiotherapy and / or chemotherapy) are discussed.
- Among infectious complications herpes zoster was the far commonest one found; the role of immunosuppression in its appearance and its prognostical value in Hodgkin's disease is discussed.

BIBLIOGRAPHIE

1. Johnson R.E., Glover M.D. et Marshall S.K.
Results of radiation therapy and implications for the clinical staging of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31 : 1834, 1971.
2. De Vita V.T., Canellos G.P. et Maxley J.H.
A decade of combination chemotherapy for advanced Hodgkin's disease.
Cancer 30 : 1495, 1972.
3. Rosenberg S.A. et Kaplan H.S.
The management of stage I, II and III Hodgkin's disease with combined radiotherapy and chemotherapy.
Cancer 35 : 55, 1975
- 4a. Amer. Cancer Soc. and Nation. Cancer Inst.
Obstacles to the control of Hodgkin's disease. A symposium
Rye, sept. 13-15, 1965.
Cancer Res. 26 : 1045, 1966.
- 4b. Amer. Cancer Soc. and Nation. Cancer Inst.
Staging in Hodgkin's disease. A symposium. Ann Arbor,
april 26-28, 1971.
Cancer Res. 31 : 1707, 1971.
5. Miller L.H. et Brunnel P.A.
Zoster, reinfection or activation of virus ?
Amer. J. Med. 49 : 480, 1970.
6. Rifkind D.
The activation of Varicella-Zoster infection by immuno-suppressive therapy.
J. lab. clin. Med. 68 : 463, 1966.

7. Schimpf S., Serpick A. et al.
Varicella-Zoster infection in patients with cancer
Ann. Int. Med. 76 : 241, 1972.

8. Pancoast H.K., Pandergrass E.P.
The occurrence of herpes zoster in Hodgkin's disease.
Amer. J. Med. Sci. 168 : 326, 1924.

9. Monfardini S. et al.
Herpes Zoster-Varicella infections and lymphoma. Influence
of splenectomy and intensive treatment.
Europ. J. Cancer 11 : 51, 1975.

10. Goffinet D.R. et al.
Herpes Zoster-Varicella infections and lymphoma.
Ann. Int. Med. 76 : 235, 1972.

11. Cadman E.C., Capizzi R.L. et Bertina J.R.
Acute nonlymphocytic leukemia, a delayed complication of
Hodgkin's disease therapy : Analysis of 109 cases.
Cancer 40 : 1280, 1977.

12. Rowley J.D., Golomb H.M., Vardiman J.
Acute leukemia after treatment of lymphoma.
New England J. Med. 297 : 1013, 1977.

13. Arseneau J.C., Sponzo R.W., Levin D.L. et al.
Non lymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's
disease, possible association with intensive therapy.
New Engl. J. Med. 287 : 1119, 1972

14. Canellos G.P., Arseneau J.C., De Vita V.T. et al.
Second malignancies complicating Hodgkin's disease in remission.
Lancet 1 : 947, 1975.

15. Rosenberg S.A.
Other tumors complicating Hodgkin's disease.
New Engl. J. Med. 288 : 469, 1973.

16. Simpson C.L., Hempelmann L.H., Fuller L.M.
Neoplasia in children tested with X-rays in infancy for
thymic enlargement.
Radiology 64 : 840, 1955.

17. Court Brown W.M., Doll R.
Mortality from cancer and other causes after radiotherapy
for ankylosing spondylitis.
Brit. med. J. 2 : 1327, 1965.

18. Armenta D., Pretty H.M., Long L.A. and al.
Maladie de Hodgkin évoluant en leucémie aiguë ; présentation
de deux cas.
Union méd. du Can. 104 : 744, 1975.

19. Brill A.B., Tomonaga M. et Heyssel R.M.
Leukemia in man following exposure to ionizing radiation.
Ann. Int. Med. 56 : 590, 1962.

20. Anderson R.E., Nishiyama H., Li Y. and al.
Pathogenesis of radiation related leukemia and lymphoma.
Lancet 1 : 1060, 1972.

21. Buckton K.E., Jacobs P.A., Court Brown W.M. and al.
A study of the chromosome damage persisting after X-ray
therapy for ankylosing spondylitis.
Lancet 2 : 676, 1962.

22. Haran-Ghera N.
Leukemogenic activity of centrifugates from irradiated mouse
thymus and bone marrow.
Int. J. Cancer 1 : 81, 1966.

23. Happe R.T., Fuks Z.Y., Strober S. and al.
The long term effects of radiation on T and B lymphocytes in
the peripheral blood after regional irradiation.
Cancer 40 : 2071, 1977.

24. Sieber S.M. And Adamson R.H.
The clastogenic, mutagenic, terratogenic and carcinogenic effects of various antineoplastic agents. The pharmacological basis of cancer chemotherapy.
Adv. Cancer Res. 22 : 57 - 155, 1975.

25. Reimer R.R., Hoover R., Fraumeni J.F. and al.
Acute leukemia after alkylating agent therapy of ovarian cancer.
New Engl. J. Med. 297 : 177, 1977.

26. Davis H.L. Jr., Prout M.N., Mc Kenner P.J. and al.
Acute leukemia complicating metastatic breast cancer.
Cancer 31 : 543, 1973.

27. Kyle R.A., Pierre R.V., Bayrd E.D.
Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia : report of four cases possibly related to Melphalan.
New Engl. J. Med. 283 : 1127, 1970.

28. Smit C.G.S., Meiler L.
Acute myeloid leukemia after treatment with cytostatic agent.
Lancet 2 : 671, 1970.

29. Thernia G., Mielot F., Subtil E. and al.
Acute myeloblastic leukemia after immunodepressive therapy for primary non-malignant disease.
Blood Cells 2 : 67, 1976.

30. Westberg N.G., Swolin B.
Acute myeloid leukemia appearing in two patients after prolonged continous chlorambucil treatment of Wegener's granulomatosis.
Acta med. scand. 199 : 373, 1976.

31. Ballons W.
Investigation with methylhydrazine derivatives.
Proc. of the Int. Symposium on Chemotherapy of Cancer.
Plattern P.A. ed, Amsterdam, Elsevier Pub. Ca : 291, 1964.

32. O'Gara R.W., Adamson R.H., Kelly M.G. and al.
Neoplasms of the hematopoietic system in nonhuman primates :
report of one spontaneous tumor and two leukemias induced
by procarbazine.
J.nat. Cancer Inst. 46 : 1121, 1971.

33. Aisenberg A.C.
Immunologic status of Hodgkin's disease.
Cancer 19 : 385, 1966.

34. Hunter C.P., Tannenbaum H., Churchill W.H. and al.
Immunologie abnormalities in patients with malignant
lympho-proliferative diseases.
J. nat. Cancer Inst. 58 : 1185, 1977.

35. Kaplan H.S.
Hodgkin's disease.
Cambridge Mass., Harvard University Press : 184, 1972.

36. Santos G.W., Owens A.H., Sensenbrennet L.L.
Effects of selected cytotoxic agents on antibody produc-
tion in man : a preliminary report.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 114 : 404, 1964.

37. Gatti R.A. and Good R.A.
Occurence of malignancy in immunodeficiency diseases
a literature review.
Cancer 28 : 89, 1971.

38. Mc Khan C.F.
Primary malignancy in patients undergoing immunosuppression
for renal transplantation.
Transplantation 8 : 209, 1969.

39. Rosner F. and Grünwald H.
Hodgkin's disease and acute leukemia, report of eight
cases and review of literature.
Amer. J. Med. 58 : 339, 1975.

40. Coleman C.N., Williams C.J., Flint A. and al.
Hematologic neoplasia in patients treated for Hodgkin's disease.
New Engl. J. Med. 297 : 1949, 1977
41. Sokal J.E. and Firat D.
Varicella-Zoster infection in Hodgkin's disease.
Amer. J. Med. 39 : 452, 1965.
42. Donaldson S.S. and al.
Herpes Zoster-Varicella infection in pediatric Hodgkin's disease.
Analyses of contributing factors.
Cancer 41 : 95, 1978
43. Wilson J.F. and al.
Herpes Zoster in Hodgkin's disease : clinical, histologic and immunologic correlations.
Cancer 29 : 461, 1972.

